

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-269147
 (43)Date of publication of application : 05.10.1999

(51)Int.Cl. C07D213/71
 C07D217/22

(21)Application number : 10-323653
 (22)Date of filing : 13.11.1998

(71)Applicant : KURARAY CO LTD
 (72)Inventor : KOYAKUMARU KENICHI
 SUGIOKA TAKASHI
 KUWAYAMA TOMOYA
 ASANUMA GORO

(30)Priority

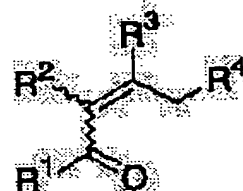
Priority number : 10 12554 Priority date : 26.01.1998 Priority country : JP

(54) PRODUCTION OF 2-SULFONYLPYRIDINE DERIVATIVE

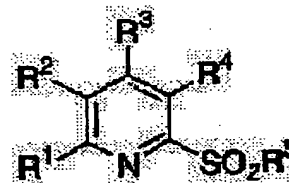
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To industrially advantageously obtain the subject derivative in good yield under mild conditions by reacting a specific unsaturated carbonyl compound with a specific sulfonylcyanide.

SOLUTION: (A) An α, β -unsaturated carbonyl compound of formula I [R¹ is H or a (substituted)alkyl or aryl; R² and R³ are each H, a halogen or a (substituted) alkyl or an aryl; R⁴ is H, a halogen, an alkoxy, cyano or the like; R² and R³ or R³ and R⁴ together form (CH₂)_n ((n) is 3 or 4)] is reacted with (B) a sulfonyl cyanide of the formula R⁵SO₂CN [R⁵ is a (substituted)alkyl or aralkyl, on the like] in an amount of 0.5-1 mol based on 1 mol component A in a solvent, preferably at 0-200° C, more preferably 80-120° C and the reaction is carried out while removing the produced water to provide the objective derivative of formula II.



I



II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

THIS PAGE IS BLANK

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE IS BLANK

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-269147

(43) 公開日 平成11年(1999)10月5日

(51) Int. Cl. ⁶

C07D213/71

217/22

識別記号

F I

C07D213/71

217/22

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平10-323653

(22) 出願日 平成10年(1998)11月13日

(31) 優先権主張番号 特願平10-12554

(32) 優先日 平10(1998)1月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72) 発明者 小役丸 健一

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社

クラレ内

(72) 発明者 杉岡 尚

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社

クラレ内

(72) 発明者 桑山 知也

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社

クラレ内

最終頁に続く

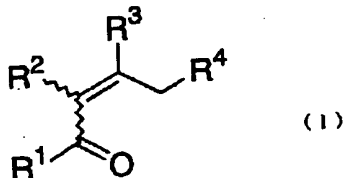
(54) 【発明の名称】 2-スルホニルピリジン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 2-スルホニルピリジン誘導体を、温和な条件下に収率よく、工業的に有利に製造する方法を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



で示される α , β -不飽和カルボニル化合物を、一般式

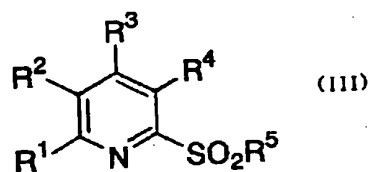
(II)

【化2】



で示されるスルホニルシアニドと反応させることを特徴とする一般式 (III)

【化3】

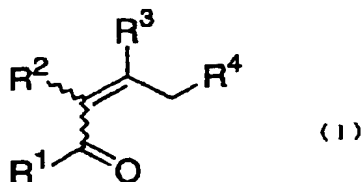


で示される 2-スルホニルピリジン誘導体の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



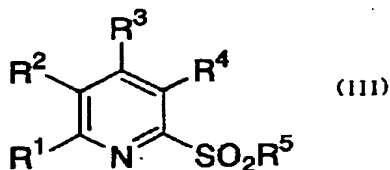
(式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアリール基を表し、R²およびR³はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアリール基を表し、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アシロキシ基、アルコキシカルボニル基、保護された置換されていてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基またはアリール基を表し、R¹とR²またはR³とR⁴は一緒になって-(CH₂)_n- (式中、nは3または4を表す。)を表してもよい。)で示されるα、β-不飽和カルボニル化合物を、一般式 (I)

【化2】



(式中、R⁵は置換基を有していてもよいアルキル基、シクロアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表す。)で示されるスルホニルシアニドと反応させることを特徴とする一般式 (III)

【化3】

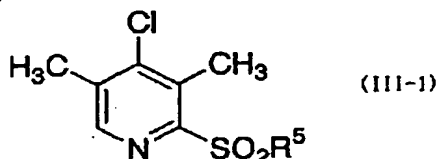


(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は前記定義のとおりである。)で示される2-スルホニルピリジン誘導体の製造方法。

【請求項2】 生成する水を除去しながら反応を行う請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 一般式 (III-1)

【化4】



(式中、R⁵は置換基を有していてもよいアルキル基、シクロアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表す。)

す。)で示される2-スルホニルピリジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、2-スルホニルピリジン誘導体の製造方法に関する。本発明により製造される2-スルホニルピリジン誘導体は、医薬、農薬などの合成原料として、例えばクロロニコチル系殺虫剤の合成中間体として有用な5-アミノメチル-2-クロロピリジン、パーキンソン氏病治療薬として臨床開発が進められているラザベミドの合成中間体である2, 5-ジクロロピリジンや、2-ヒドロキシピリジンなどの医薬中間体の合成原料として有用である (特開平1-213263号公報、特開平9-118666号公報、特開平10-139760号公報および特開平9-59254号公報参照)。

【0002】

【従来の技術】最近、ピリジン骨格を有する生理活性物質が数多く発見されている。これらの化合物の合成中間体として有用な2-スルホニルピリジン誘導体の製造方法としては、(1)スルホニルシアニドとアシロキシブタジエン誘導体とを反応させる方法 (特開平9-118666号公報参照)、(2)p-トルエンスルホニルシアニドと1-エトキシ-2-メチルブタジエンとを反応させる方法 [シンセシス (Synthesis)、623頁 (1989年) および国際出願公開WO98/11071号参照]、(3)2-ハロゲノピリジンをアルカリ金属のチオラートと反応させ、スルフェニルピリジンへ誘導した後、順次酸化することにより合成する方法 [ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー パーキン トランスアクション1 (Journal of the Chemical Society. Perkin Transaction 1)、1839頁 (1984年)] などが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記(1)および(2)の方法は、熱的に不安定なジエン化合物の使用が必須であること、上記(3)の方法は工程数が多く、目的物の収率が低いことなどの問題点を有しており、2-スルホニルピリジン誘導体の工業的に有利な製造方法とは言い難い。しかし、本発明の目的は、2-スルホニルピリジン誘導体を、温和な条件下に収率よく、工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

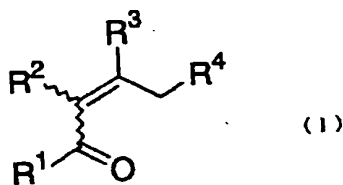
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記の目的は、

①一般式 (I)

【0005】

【化5】



【0006】(式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアリール基を表し、R²およびR³はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基またはアリール基を表し、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アシロキシ基、アルコシカルボニル基、保護された置換されていてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基またはアリール基を表し、R¹とR²またはR³とR⁴は一緒になって-(C H₂)_n-(式中、nは3または4を表す。)を表してもよい。)で示されるα、β-不飽和カルボニル化合物

【以下、α、β-不飽和カルボニル化合物(I)と略記する】を、一般式(II)

【0007】

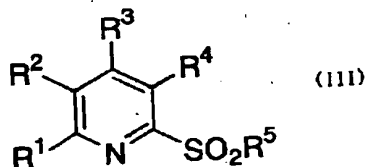
【化6】



【0008】(式中、R¹は置換基を有していてもよいアルキル基、シクロアルキル基、アリール基またはアラキル基を表す。)で示されるスルホニルシアニド【以下、スルホニルシアニド(II)と略記する】と反応させることを特徴とする一般式(III)

【0009】

【化7】

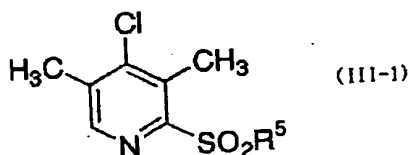


【0010】(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は前記定義のとおりである。)で示される2-スルホニルピリジン誘導体【以下、2-スルホニルピリジン誘導体(III)と略記する】の製造方法、および

②一般式(III-1)

【0011】

【化8】



【0012】(式中、R⁵は前記定義のとおりであ

る。)で示される2-スルホニルピリジン誘導体を提供することにより達成される。

【0013】

【発明の実施の形態】上記一般式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵がそれぞれ表すアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基が挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；水酸基；tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；ニトロ基などが挙げられる。

【0014】R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵がそれぞれ表すアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。これらのアリール基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；水酸基；tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；ニトロ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基などのアリール基などの置換基などが挙げられる。

【0015】R¹が表すアルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、フェノキシ基などが挙げられ、アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などが挙げられ、アシロキシ基としては、例えばアセトキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、ヒバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基などの脂肪族または芳香族アシロキシ基などが挙げられ、アルコシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基などが挙げられ、保護された置換されていてもよいアミノ基としては、例えばアセチル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニル基などの保護基で保護された、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などのアルキル基などで置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

【0016】R¹、R²およびR³がそれぞれ表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0017】R⁴が表すシクロアルキル基としては、例

例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。これらのシクロアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；水酸基；tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；ニトロ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基などのアリール基などが挙げられる。

【0018】R¹が表すアラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。これらのアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などのアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；水酸基；tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基などの三置換シリルオキシ基；ニトロ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基などのアリール基などが挙げられる。

【0019】本発明における反応は、通常、溶媒の存在下に行われる。使用する溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り、特に限定されるものではないが、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメンなどの芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジブチルエーテルなどのエーテル；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジメチルスルホキシド；またはこれらの混合溶媒などが挙げられる。溶媒の使用量は、スルホニルシアニド(II)に対し、0.1~200倍重量の範囲が好ましい。

【0020】反応は触媒の存在下または不存在下に行われ、触媒としては酸触媒またはアンモニウム塩などが使用される。酸触媒としては、例えばホウ酸、ホウ酸トリエチル、ホウ酸トリブチルなどのホウ酸エステル；リン酸、リン酸トリブチルなどのリン酸エステル；過塩素酸ナトリウム、過塩素酸リチウムなどの過塩素酸のアルカリ金属塩；IRC-50（オルガノ社製）などの弱酸性イオン交換樹脂などが挙げられる。また、アンモニウム塩としては、例えば塩化アンモニウム、塩化ベンジルトリメチルアンモニウムなどが挙げられる。触媒の使用量は、スルホニルシアニド(II)に対し、0.01~1当量の範囲が好ましい。

【0021】また、反応は、アルコールの存在下に行ってもよい。アルコールとしては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、イソアミルアルコールなどが挙げられる。これらのアルコールの使用量は、スルホニルシアニド(II)に対し、0.1~200当量の範囲が好ましい。

【0022】反応は、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物(I)およびスルホニルシアニド(II)の混合溶液を還流して行うことが好ましい。 α 、 β -不飽和カルボニル化合物(I)に対するスルホニルシアニド(II)の使用量は特に制限されないが、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物(I)1モルに対し、スルホニルシアニド(II)を0.5モル~1モルの範囲で使用するが好ましい。また、反応温度は、0℃~200℃の範囲が好ましく、80℃~120℃の範囲がより好ましい。

【0023】このようにして得られた2-スルホニルピリジン誘導体(III)は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物を濃縮、冷却することによって再結晶により精製することができる。また、反応混合物をそのまま濃縮し、得られる粗生成物を必要に応じて蒸留、クロマトグラフィなどにより精製することができる。

【0024】また、反応の進行に伴い水が生成するが、これを除去しながら反応を行うことにより、高収率で2-スルホニルピリジン誘導体(III)を得ることができる。水を除去する方法は特に限定されないが、水と共沸する溶媒を使用し、溶媒と共沸させて系外に留出させることにより効率よく行うことができる。また、系内にモレキュラーシーブスなどの、反応に悪影響を与えない脱水剤を共存させておいてもよい。

【0025】なお、原料として用いる α 、 β -不飽和カルボニル化合物(I)およびスルホニルシアニド(II)はいずれも公知化合物であり、容易に入手あるいは製造することができる。例えば、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物(I)はアルドール縮合反応により合成可能である(例えば特開平9-59201号および特開昭63-135356号公報参照)。また、スルホニルシアニド(II)は対応するスルフィン酸金属塩とハロゲン化シアンを反応させて製造できる【オーガニック シンセシス(Organic Synthesis)、6巻、727頁(1988年)参照】。

【0026】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

【0027】実施例1

温度計、マグネチックスターラ、ディーンシュターク型水分定量受器および冷却管を装備した内容積50mlの3口フラスコに、クロトンアルデヒド(2-ブテナール

7
ル) 8.05 g (113 mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 9.17 g (54.9 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15 ml およびブタノール 1.5 ml を加え、続いて過塩素酸リチウム 589 mg (5.55 mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 110℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 15 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10 ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として、下記の物性を有する 2-ベンゼンスルホニルピリジン 10.8 g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 89%)。

【0028】融点: 90~91℃

¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
δ: 7.51-7.62 (m, 4H), 7.93 (t, 1H, J=7.9 Hz), 8.04-8.11 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.68 (d, 1H, J=4.0 Hz)

【0029】実施例 2

実施例 1 と同様の反応装置に、クロトンアルデヒド 8.20 g (115 mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 9.55 g (57.2 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15 ml を加え、続いてホウ酸トリブチル 1.33 g (5.78 mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 110℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 3 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10 ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニルピリジン 10.9 g を得た (純度 98%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 85%)。

【0030】実施例 3

実施例 1 と同様の反応装置に、クロトンアルデヒド 8.22 g (115 mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 9.22 g (55.2 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15 ml およびブタノール 1.5 ml を加え、続いて過塩素酸ナトリウム 677 mg (5.55 mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 110℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 18 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10 ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニルピリジン 11.2 g を得た (純度 98%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 91%)。

【0031】実施例 4

実施例 1 と同様の反応装置に、クロトンアルデヒド 1

0.16 g (145 mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 10.09 g (60.4 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15 ml を添加した後、窒素雰囲気下として内温 110℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 15 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10 ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニルピリジン 9.11 g を得た (純度 90%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 62%)。

【0032】実施例 5

実施例 1 と同様の反応装置に、チグリンアルデヒド (trans-2-メチル-2-ブテナール) 8.40 g (100 mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 8.35 g (50.0 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15 ml およびブタノール 1.5 ml を添加した後、窒素雰囲気下として内温 110℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 3 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10 ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として、下記の物性を有する 2-ベンゼンスルホニル-5-メチルピリジン 10.5 g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 88%)。

【0033】融点: 117~118℃

¹H-NMR スペクトル (270 MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
δ: 2.40 (s, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, J=1.8 Hz, 2, 8.6 Hz), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz)

【0034】実施例 6

実施例 1 と同様の反応装置に、クロトンアルデヒド 8.20 g (115 mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 9.55 g (57.2 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15 ml およびブタノール 1.5 ml を加え、続いてホウ酸トリブチル 1.33 g (5.78 mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 110℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 3 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10 ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニルピリジン 11.3 g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 89%)。

【0035】実施例 7

実施例 1 と同様の反応装置に、クロトンアルデヒド 8.

20g (115mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 9.55g (57.2mmol) を入れ、溶媒としてジイソプロピルエーテル 15ml およびブタノール 1.5ml を加え、続いてホウ酸トリブチル 1.33g (5.78mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 83℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 20 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したイソプロピルエーテル 10ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニルピリジン 11.9g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 94%)。

【0036】実施例 8

実施例 1 と同様の反応装置に、チグリンアルデヒド 8.40g (100mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 8.35g (50.0mmol) を入れ、溶媒としてブタノール 15ml を加え、続いてホウ酸トリブチル 1.15g (5.00mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 118℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 4 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したイソプロピルエーテル 10ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニル-5-メチルピリジン 9.81g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 83%)。

【0037】実施例 9

実施例 1 と同様の反応装置に、クロトンアルデヒド 8.07g (113mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 9.69g (58.0mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15ml およびブタノール 1.5ml を加え、続いてリン酸トリブチル 1.45g (5.80mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 116℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 4 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニルピリジン 11.3g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 88%)。

【0038】実施例 10

実施例 1 と同様の反応装置に、チグリンアルデヒド 9.00g (107mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 8.35g (50.0mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15ml およびブタノール 1.5ml を加え、続いてホウ酸 0.30g (4.85mmol) を添

加した後、窒素雰囲気下として内温 119℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 4 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニル-5-メチルピリジン 11.1g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 94%)。

【0039】実施例 11

実施例 1 と同様の反応装置に、チグリンアルデヒド 4.29g (51.1mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 8.35g (50.0mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15ml およびブタノール 1.5ml を加え、続いてホウ酸トリブチル 1.15g (5.00mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 119℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 6 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として 2-ベンゼンスルホニル-5-メチルピリジン 10.5g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 89%)。

【0040】実施例 12

実施例 1 と同様の反応装置に、セネシオンアルデヒド (3-メチル-2-ブテナール) 9.00g (107mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 8.35g (50.0mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 15ml およびブタノール 1.5ml を加え、続いてホウ酸 0.30g (4.85mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 119℃ にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 3 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン 10ml で洗浄後、真空ポンプで 2 時間真空乾燥し、無色の結晶として、下記の物性を有する 2-ベンゼンスルホニル-4-メチルピリジン 8.50g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 72%)。

【0041】融点: 128~129℃

¹H-NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
 δ: 2.47 (s, 3H), 7.25 (dd, 1H, J=1.6Hz, 4.8Hz), 7.53-7.62 (m, 3H), 8.04-8.08 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.52 (d, 1H, J=4.8Hz)

【0042】実施例 13

実施例 1 と同様の反応装置に、チグリンアルデヒド 9.00g (107mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 8.35g (50.0mmol) を入れ、溶媒と

11
してトルエン15mlおよびブタノール1.5mlを加え、続いてホウ酸トリブチル0.57g (2.48mmol)を添加した後、窒素雰囲気下として内温119℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら7時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン10mlで洗浄後、真空ポンプで2時間真空乾燥し、無色の結晶として2-ベンゼンスルホニル-5-メチルピリジン8.50gを得た(純度99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率72%)。

[0043] 実施例14

実施例1と同様の反応装置に、メシチルオキシド(4-メチル-3-ペンテン-2-オン)9.80g (100mmol)およびベンゼンスルホニルシアニド8.35g (50.0mmol)を入れ、溶媒としてトルエン15mlおよびブタノール1.5mlを加え、続いてホウ酸トリブチル1.15g (5.00mmol)を添加した後、窒素雰囲気下として内温116℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら10時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン10mlで洗浄後、真空ポンプで2時間真空乾燥し、無色の結晶として、下記の物性を有する2-ベンゼンスルホニル-4,6-ジメチルピリジン6.14gを得た(純度99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率49%)。

[0044] 融点: 106~107℃

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
δ: 2.41(s, 3H), 2.50(s, 3H), 7.09(s, 1H), 7.49-7.62(m, 3H), 7.83(s, 1H), 8.08(d, 2H)

[0045] 実施例15

実施例1と同様の反応装置に、2-クロロ-2-ブテナール11.2g (107mmol)およびベンゼンスルホニルシアニド8.35g (50.0mmol)を入れ、溶媒としてトルエン15mlおよびブタノール1.5mlを加え、続いてホウ酸トリブチル1.30g (5.65mmol)を添加した後、窒素雰囲気下として内温121℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら7時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン10mlで洗浄後、真空ポンプで2時間真空乾燥し、無色の結晶として、下記の物性を有する2-ベンゼンスルホニル-5-クロロピリジン8.87gを得た(純度98%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率69%)。

[0046] 融点: 154~155℃

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS, ppm),

δ: 7.50-7.68(m, 4H), 7.89(dd, 1H, J=2.3Hz, 8.0Hz), 8.02-8.09(m, 1H), 8.16(d, 1H, J=8.0Hz), 8.60(d, 1H, J=2.3Hz)

[0047] 実施例16

温度計、メカニカルスターラ、滴下漏斗を装備した内容積500mlの3口フラスコに、オキシ塩化リン100ml (164.5g, 1.07mol)を加えて0℃に冷却し、攪拌しながらN, N-ジメチルホルムアミド120mlを1時間かけて滴下した。内温を0℃に維持して2時間攪拌し、この反応混合液に3-ペンタノン100ml (85.3g, 0.99mol)を1時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を室温まで上昇させてさらに2時間攪拌したのち、反応混合液を500gの水に滴下した。この混合物を分液して有機層を分離し、水層を酢酸エチル200mlで2回抽出した。抽出液と先の有機層とを合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に除去し、3-クロロ-2-メチル-2-ペンテナールを得た(131.2g, ほぼ100%収率)。次に、実施例1と同様の反応装置に、上記で得た3-クロロ-2-メチル-2-ペンテナール13.25g (100mmol)およびベンゼンスルホニルシアニド8.35g (50.0mmol)を入れ、溶媒としてトルエン15mlおよびブタノール0.7mlを加え、続いてホウ酸トリブチル1.15g (5.00mmol)を添加した後、窒素雰囲気下として内温122℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら4時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、氷浴中で冷却して結晶を析出させた。この結晶をガラスフィルターで濾過し、5℃以下に冷却したトルエン10mlで洗浄後、真空ポンプで2時間真空乾燥し、淡黄色の結晶として、下記の物性を有する2-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-3,5-ジメチルピリジン13.09gを得た(純度99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率93%)。

[0048] 融点: 91~92℃

¹H-NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
δ: 2.38(s, 3H), 2.79(s, 3H), 7.53-7.68(m, 3H), 7.97-8.00(m, 2H), 8.20(s, 1H)

[0049] 実施例17

温度計、マグネチックスターラ、ディーンシュターク型水分定量受器および冷却管を装備した内容積25mlの3口フラスコに3-メチル-1-フェニル-2-ブテン-1-オン0.96g (6.00mmol)およびベンゼンスルホニルシアニド0.84g (5.00mmol)を入れ、溶媒としてトルエン5mlおよびブタノール0.5mlを加え、続いてホウ酸トリブチル0.12g (0.50mmol)を添加した後、窒素雰囲気下として内温112℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら8時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去し、得られた粗

生成物を酢酸エチル 5 ml で再結晶し、無色の結晶として、下記の物性を有する 2-ベンゼンスルホニル-4-メチル-6-フェニルピリジン 0.42 g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 28%)。

【0050】融点: 170~171℃

¹H-NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
 δ : 2.54 (s, 3H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.51-7.61 (m, 3H),
 7.67 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 3H), 8.14 (dd, 2H, J=1.7Hz, 8.4Hz)

【0051】実施例 18

温度計、マグネチックスターラ、ディーンシュターク型水分定量受器および冷却管を装備した内容積 25 ml の 3 口フラスコに 3-フェニル-2-ブテナール 0.93 g (6.36 mmol) およびベンゼンスルホニルシアニド 0.99 g (5.91 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 5 ml およびブタノール 0.5 ml を加え、続いてホウ酸トリブチル 0.14 g (0.59 mmol) を添加した後、窒素雰囲気下として内温 112℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 2 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) により精製し、無色の結晶として、下記の物性を有する 2-ベンゼンスルホニル-4-フェニルピリジン 1.20 g を得た (純度 99%、ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 71%)。

【0052】融点: 145~146℃

¹H-NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
 δ : 7.49-7.70 (m, 9H), 8.11 (m, 2H), 8.43 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.69 (d, 1H, J=5.0 Hz)

【0053】実施例 19

内容積 5 ml のフラスコに、シクロヘキシリデンアセトアルデヒド 106 mg (純度 84%, 0.72 mmol)、ベンゼンスルホニルシアニド 120 mg (0.72 mmol)、ホウ酸トリブチル 17 mg (0.072 mmol)、1-ブタノール 11 mg (0.14 mmol) および脱水剤としてモレキュラーシーブス-4A (310 mg) を入れ、溶媒としてトルエン 1.5 ml

を加えた後、内温 110℃にて 14 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却後、モレキュラーシーブスを別し、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) で精製し、黄色結晶として、下記の物性を有する 1-ベンゼンスルホニル-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン 31 mg を得た (ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 16%)。

【0054】融点: 109~112℃

10 ¹H-NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃, TMS, ppm),
 δ : 1.80-1.86 (m, 4H), 2.80-2.84 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J=4.7Hz), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.17 (d, 1H, J=4.7Hz)

【0055】実施例 20

温度計、マグネチックスターラ、ディーンシュターク型水分定量受器および冷却管を装備した内容積 100 ml の 3 口フラスコに、4-アセトキシ-2-メチル-2-ブテナール 5.0 g (39.6 mmol)、ベンゼンスルホニルシアニド 7.05 g (39.6 mmol)、ホウ酸トリブチル 0.91 g (4.0 mmol) および 1-ブタノール (0.59 g, 7.9 mmol) を入れ、溶媒としてトルエン 20 ml を加えた後、内温 108℃にて攪拌し、生成する水を分離除去しながら 22 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却後、溶媒などの低沸成分を減圧下に除去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) で精製し、褐色の油状物として、下記の物性を有する 3-アセトキシ-2-ベンゼンスルホニル-5-メチルピリジン 2.62 g を得た (ベンゼンスルホニルシアニド基準で収率 24%)。

30 ¹H-NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃, TMS, ppm), δ : 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.36 (d, 1H, J=1.0Hz), 7.50-7.65 (m, 3H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.33 (d, 1H, J=1.0Hz)

【0057】

【発明の効果】 2-スルホニルピリジン誘導体を、温和な条件下に収率よく、工業的に有利に製造し得る方法が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 浅沼 五朗

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社
クラレ内